Münster.1933.N=75 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß von Bromacetat, Fluorid und Oxalat auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Alfons Roth, Zahnarzt
aus Wuppertal-Elberfeld

1933

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. von Szily.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber den Einfluß von Bromacetat, Fluorid und Oxalat auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe.

Bromacetat, Fluorid und Oxalat hemmen die Milchsäurebildung. Wählt man jedoch niedrigere Konzentrationen, dann hört von einer gewissen Dosierung an die Hemmungswirkung auf die Milchsäurebildung auf und schlägt, wie Haarmann und Mitarbeiter in noch unveröffentlichten Versuchen zeigen konnten, in eine Förderung der Milchsäurebildung um. Die gleiche gegensätzliche Wirkung kleiner und großer Konzentrationen fand Baehrens[1]) auch bei der Untersuchung der Dehydrierungsvorgänge unter der Wirkung der drei Stoffe. Da die Dehydrierungsreaktionen nach der heute wohl vorherrschenden Auffassung den eigentlichen Oxydationen vorausgehen müssen, so war die Frage zu entscheiden, inwieweit der Sauerstoffverbrauch, also die eigentlichen Oxydationen, durch diese Stoffe beeinflußt werden. Die Frage ist deswegen von allgemeinerem Interesse, weil besonders bei der Bromessigsäure der Sauerstoffverbrauch durch Konzentrationen, die die Milchsäurebildung völlig hemmen, nicht beeinträchtigt wird. Wenn andererseits nach Baehrens die Dehydrierungen gesteigert werden, so wäre damit ein weiterer Fall gegeben, durch den bewiesen wird, daß Oxydationen und Dehydrierungen unabhängig von einander und sogar in entgegengesetzter Richtung beeinflußt werden können. Beispiele dafür haben sich schon des öfteren nachweisen lassen und beweisen, daß die Dehydrierungen eine selbstständige Stoffwechselleistung der Zellen sind. Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen, den Einfluß der drei Säuren auf den Sauerstoffverbrauch zu untersuchen. Die Untersuchungen wurden in der üblichen

[1]) Baehrens: Inaugural-Dissertation Münster 1932.

Weise am Gewebsbrei nach dem Vorgange Warburgs in Barcroft'schen Manometern durchgeführt. Um die erhaltenen Resultate mit den Ergebnissen von Baehrens vergleichen zu können, war es notwendig, an Stelle der von Baehrens angegebenen Zahlen für die Entfärbungszeiten des Methylenblau durch Umrechnung die Werte für die Reduktionsintensität des Gewebes für Methylenblau zu setzen. Die Reduktionsintensität des Gewebes für Methylenblau, die bekanntlich ein Maß für die Größe der Dehydrierungsvorgänge ist, ist umso größer, je schneller das Gewebe Methylenblau entfärbt. Das Dehydrierungsvermögen des Gewebes ergibt sich mithin aus den reziproken Werten der Entfärbungszeit. Ist z. B. die Entfärbungszeit für Methylenblau beim Kontrollversuch = 30, beim Zusatzversuch = 20, so beträgt das Dehydrierungsvermögen des Zusatzversuches $\frac{30 \cdot 100}{20}$ = 150 % vom Kontrollversuch, ist also um 50 % gesteigert. Um die Steigerungs- bezw. Hemmungswirkungen zeigen zu können, wurden alle angegebenen Werte auf den Kontrollversuch = 100 umgerechnet. Das gilt sowohl für die mit der gasanalytischen Methode als auch für die mit der Methylenblauentfärbung gewonnenen Ergebnisse. Geprüft wurden erstens monobromessigsaures Natrium, zweitens Natriumfluorid und drittens Kaliumoxalat. Die in den Versuchen angewandten Konzentrationen sind in den Tabellen angegeben. Um die Wirkungsstärke der drei Verbindungen mit einander vergleichen zu können, wurden aequimolekulare Lösungen der drei Stoffe benutzt. Alle Versuche wurden bei einer Thermostatentemperatur = 30° durchgeführt. Alle sonstigen Einzelheiten der Methodik sind in früheren Arbeiten [2]) enthalten.

Versuchsserie I.

In der Versuchsserie I wurde zunächst untersucht, in welcher Weise der Sauerstoffverbrauch des frischen Skelettmuskelgewebes durch die drei Stoffe beeinflußt wird. Es kommt in dieser Versuchsanordnung also der Abbau der im Gewebe enthaltenen Nährstoffe zur Untersuchung. Die Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen 1 und 2 zu

[2]) Frühauf: Inaugural-Dissertation Münster 1932.
Schöne: Inaugural-Dissertation Münster 1932.

ersehen. Die Versuche zeigen einheitlich, daß bereits bei der sehr starken Verdünnung von 1.10^{-9} m das Oxydationsvermögen des Gewebes durch alle drei Verbindungen in gleicher Weise herabgesetzt wird, am stärksten durch Fluorid. Bromacetat und Oxalat sind genau gleich stark wirksam. Mit ansteigender Konzentration geht der hemmende Einfluß der Verbindungen zurück und führt bei der mittleren Konzentration von 1.10^{-5} m beim Oxalat und Bromacetat zu einer leichten Steigerung der Sauerstoffzehrung gegenüber dem Kontrollversuch. Bei Fluorid bleibt eine geringfügige Hemmung bestehen. Geht man mit der Konzentration noch weiter in die Höhe, so setzt wiederum eine zunehmende Verschlechterung der Sauerstoffaufnahme ein, die bei der höchsten von uns angewandten Konzentration von 1.10^{-1} m fast vollkommen ist. Am stärksten hemmend erweisen sich dabei Bromacetat und das Oxalat, die die Sauerstoffaufnahme des Gewebes um 75 % — 85 % herabsetzen. Am schwächsten wirksam ist Fluorid, das die Oxydation um 50 % hemmt. Bei der zehnfach höheren Konzentration von 1.10^{-2} m sind die drei Stoffe ungefähr gleich wirksam.

Ein ganz anderes Ergebnis zeigen die Versuche mit Bromacetat, Fluorid und Oxalat bezüglich der Methylenblauentfärbung (siehe Tabelle 3). Hier ergibt sich deutlich die gegensätzliche Wirkung hoher Konzentrationen und starker Verdünnung im Sinne der Arndt-Schulz'schen Regel. Das Dehydrierungsvermögen wird bei kleinen Gaben (Maximum für Oxalat und Fluorid bei 1.10^{-3} m, bei Bromacetat 1.10^{-5} m) gesteigert, durch hohe Konzentrationen stark gehemmt. Vergleicht man das Oxydationsvermögen des Gewebes mit dem Dehydrierungsvermögen, so zeigt sich, daß diese beiden Vorgänge durch Gifte in verschiedener Weise beeinflußt werden. Das Oxydationsvermögen wird durch die Gifte gehemmt, das Dehydrierungsvermögen mit Ausnahme der stärksten Konzentration dagegen gesteigert. Besonders deutlich ist der Gegensatz in der Wirkungsrichtung des Fluorids, wo einer Hemmung des Sauerstoffverbrauchs eine gewaltige Steigerung des Dehydrierungsvermögens gegenübersteht. Bei der Konzentration von 1.10^{-1} m werden beide Vorgänge durch Bromacetat und Fluorid um den gleichen Betrag herabgesetzt. Beim Oxalat dagegen sind die Dehydrierungsreaktionen weit weniger giftempfindlich als die Oxydationen.

Tabelle 1 (ohne Zusatz)

cmm O_2 in 1 Stunde

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	239	306	242	257	253	276
1.10^{-9} m	198	228	159	181	203	217
1.10^{-8} m	204	234	169	196	208	227
1.10^{-7} m	208	245	188	200	208	235
1.10^{-6} m	215	253	200	200	208	264
1.10^{-5} m	256	324	221	255	251	328
1.10^{-4} m	267	288	185	236	238	278
1.10^{-3} m	196	291	167	210	186	247
1.10^{-2} m	145	185	152	192	156	179
1.10^{-1} m	30	50	143	106	61	75
Organ: Frischer Skelettmuskel						
Versuchstier:	Frosch		Meerschweinchen		Frosch	

Tabelle 2 (ohne Zusatz)

cmm O_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat			Fluorid			Oxalat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
0,0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	83	75	79	66	70	68	80	79	80
1.10^{-8} m	85	76	81	70	76	73	82	82	82
1.10^{-7} m	87	80	84	78	78	78	82	85	84
1.10^{-6} m	90	83	87	83	78	81	82	95	89
1.10^{-5} m	107	106	107	92	99	96	99	119	109
1.10^{-4} m	112	94	104	77	82	85	94	100	97
1.10^{-3} m	82	95	89	69	82	76	73	89	81
1.10^{-2} m	61	60	61	63	75	69	62	65	64
1.10^{-1} m	13	16	15	59	41	50	24	27	26
Organ: Frischer Skelettmuskel									
Versuchstier:	Frosch			Meerschweinchen			Frosch		

Tabelle 3 (ohne Zusatz)

1 = cmm O_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)
2 = Dehydrierungsvermögen (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	79	111	68	127	80	104
1.10^{-8} m	81	117	73	129	82	109
1.10^{-7} m	84	117	78	129	84	110
1.10^{-6} m	87	121	81	128	89	113
1.10^{-5} m	107	130	96	129	109	115
1.10^{-4} m	103	123	85	129	97	116
1.10^{-3} m	89	103	76	313	81	169
1.10^{-2} m	61	87	69	305	64	149
1.10^{-1} m	15	18	50	48	26	75

Versuchsserie II.

In den folgenden Versuchen wurde die Beeinflussung der Milchsäureoxydation in der üblichen Weise durch Zusatz von Natriumlaktat geprüft. Zur Verwendung kam unausgewaschene Skelettmuskulatur. Der Reaktionsverlauf entspricht im allgemeinen genau den bei der Verwendung von frischem Gewebe ohne Zusatz von Nährstoffen erhaltenen Ergebnissen. (Siehe Tabelle 4 u. 5). Die Oxydationshemmung bei den kleineren Konzentrationen ist aber schwächer und die Oxydationssteigerung bei den mittleren Konzentrationen ausgesprochener. Hervorzuheben ist die Sonderstellung des Fluorids, das im Gegensatz zu den Versuchen der Versuchsserie I die Milchsäureoxydation bei den starken Verdünnungen nur ganz wenig beeinflußt, bei der mittleren Konzentration von 1.10^{-4} m stärker be-

schleunigt als Bromacetat und Oxalat, während es in den Versuchen ohne Zusatz von Brennstoffen keinen Förderungseffekt zeigt. Auch wird bei der höchsten Konzentration von 1.10^{-1} m die Milchsäureoxydation weit schwächer geschädigt als durch die beiden anderen Verbindungen.

Die Beeinflussung der Dehydrierung der Milchsäure ergibt ein anderes Wirkungsbild, wie aus der Tabelle 6 zu ersehen ist. Bemerkenswert ist, daß bei Laktatzusatz Fluorid auf die Dehydrierung und auf die Oxydation in gleicher Weise einwirkt.

Tabelle 4 (Laktat)

cmm O_2 in 1 Stunde

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	285	273	252	252	261	269
1.10^{-9} m	253	235	231	235	223	213
1.10^{-8} m	266	245	237	244	235	220
1.10^{-7} m	289	278	270	260	275	231
1.10^{-6} m	311	292	268	280	276	238
1.10^{-5} m	361	357	296	293	310	300
1.10^{-4} m	320	327	317	354	289	274
1.10^{-3} m	287	318	281	267	247	271
1.10^{-2} m	182	196	236	203	186	215
1.10^{-1} m	54	46	206	153	75	64
Organ: Frischer Skelettmuskel						
Versuchstier:	Meerschweinchen		Frosch		Frosch	

Tabelle 5 (Laktat)

cmm 0_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat			Fluorid			Oxalat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
0,0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	89	86	88	92	94	93	85	79	82
1.10^{-8} m	93	90	92	94	97	96	90	82	86
1.10^{-7} m	98	102	100	107	103	105	105	86	95
1.10^{-6} m	109	107	108	107	111	109	105	88	96
1.10^{-5} m	127	131	129	118	117	118	119	111	115
1.10^{-4} m	112	120	116	126	141	134	110	102	106
1.10^{-3} m	100	116	108	112	106	109	94	101	97
1.10^{-2} m	64	72	68	94	81	88	71	80	75
1.10^{-1} m	19	17	18	82	61	72	29	24	27
Organ: Frischer Skelettmuskel									
Versuchstier:	Meerschweinchen			Frosch			Frosch		

Tabelle 6 (Laktat)

1 = cmm 0_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)

2 = Dehydrierungsvermögen (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	88	99	93	100	82	105
1.10^{-8} m	92	113	96	100	86	105
1.10^{-7} m	100	117	105	100	95	105
1.10^{-6} m	108	114	109	110	96	107
1.10^{-5} m	129	111	118	131	115	108
1.10^{-4} m	116	105	134	131	106	111
1.10^{-3} m	108	78	109	114	97	113
1.10^{-2} m	68	27	88	88	75	155
1.10^{-1} m	18	26	72	73	27	72

Versuchsserie III.

In den nächsten Versuchen wurde der Abbau des Glykogens verfolgt. Bekanntlich greift der Sauerstoff nicht am Glykogenmolekül direkt an. Das Glykogen macht vielmehr eine ganze Reihe von Spaltungsprozessen durch, die anaerob verlaufen. Durch diese anaeroben Spaltungsprozesse entstehen schließlich Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen, Triosen, bei denen dann die erste Einwirkung des Sauerstoffs stattfindet. Unter anaeroben Bedingungen werden die Triosen zum größten Teil in Milchsäure überführt und in geringem Umfang durch Dehydrierung, wobei noch unbekannte im Gewebe vorhandene Stoffe die Rolle von Wasserstoffakzeptoren übernehmen, weiter verändert. Bei Gegenwart von Sauerstoff tritt keine Milchsäure in Erscheinung. Die Oxydation der Kohlehydrate erfolgt also nicht direkt über die Milchsäurestufe. Die Milchsäure ist vielmehr ein Stabilisierungsprodukt des anaeroben Kohlenhydratabbaues. Die Versuchsergebnisse mit Glykogen als Substrat sind aus Tabellen 7—9 ersichtlich. Die drei Stoffe beeinflussen den Glykogenabbau in aequimolekularen Lösungen bei den schwächeren Verdünnungsgraden ungefähr gleich stark. Das Optimum der Förderungswirkung liegt einheitlich bei einer Konzentration von 1.10^{-4} m. Bei den höheren Konzentrationen ergeben sich geringe Unterschiede in der Wirkungsstärke der drei Mittel. Am wenigsten gehemmt wird die Oxydation des Glykogens durch Fluorid, am stärksten durch Bromacetat. Im Gegensatz zur Milchsäureoxydation wird der Glykogenabbau durch die höchsten Konzentrationen von Bromacetat und Oxalat weit weniger gehemmt.

Beim Glykogenabbau durch Dehydrierung nimmt das Fluorid eine Sonderstellung ein, indem es ohne jede Einwirkung ist. Die beiden anderen Stoffe entsprechen in ihrem Verhalten dagegen der Umkehrwirkung von kleinen und großen Gaben. Die Oxydation des Glykogens ist im Gegensatz zur Dehydrierung fluoridempfindlich.

Tabelle 7 (Glykogen)

cmm 0_2 in 1 Stunde

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	180	204	230	189	200	237
1.10^{-9} m	156	180	209	155	185	196
1.10^{-8} m	180	196	215	180	188	200
1.10^{-7} m	180	204	246	188	208	256
1.10^{-6} m	196	223	273	200	234	256
1.10^{-5} m	200	227	282	207	241	268
1.10^{-4} m	236	242	303	246	267	303
1.10^{-3} m	160	156	236	182	193	213
1.10^{-2} m	135	134	236	149	185	196
1.10^{-1} m	85	40	128	146	117	103

Organ: Frischer Skelettmuskel

Versuchstier: Frosch

Tabelle 8 (Glykogen)

cmm 0_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat			Fluorid			Oxalat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
0,0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	87	88	88	91	82	87	92	82	87
1.10^{-8} m	100	96	98	94	95	95	94	84	89
1.10^{-7} m	100	100	100	107	100	104	104	108	106
1.10^{-6} m	106	109	108	119	106	113	117	108	113
1.10^{-5} m	111	111	111	123	109	116	120	113	117
1.10^{-4} m	131	119	125	132	130	131	134	128	131
1.10^{-3} m	89	77	83	103	96	100	96	90	93
1.10^{-2} m	75	66	71	103	79	91	92	83	88
1.10^{-1} m	47	34	41	56	77	67	59	43	51

Organ: Frischer Skelettmuskel

Versuchstier: Frosch

Tabelle 9 (Glykogen)

1 = cmm 0_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)

2 = Dehydrierungsvermögen (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	88	98	87	100	87	106
1.10^{-8} m	98	99	95	100	89	106
1.10^{-7} m	100	118	104	100	106	115
1.10^{-6} m	108	109	113	100	113	121
1.10^{-5} m	111	108	116	100	117	122
1.10^{-4} m	125	102	131	100	131	115
1.10^{-3} m	83	91	100	100	93	115
1.10^{-2} m	71	68	91	100	88	114
1.10^{-1} m	41	57	67	100	51	63

Versuchsserie IV.

Skelettmuskulatur ist für die Glukoseabbauversuche nicht sehr geeignet, weil sie Glukose nur in geringem Umfang verwertet. Von den übrigen Organen wird dagegen die Glukose leicht abgebaut. Zu den folgenden Versuchen wurde Herzmuskelgewebe benutzt. Es entstehen bei der Herzglykolyse intermediär Hexosephosphorsäureverbindungen. Wie die Versuche (Tabellen 10—12) zeigen, nimmt hier das Fluorid insofern eine Sonderstellung ein, als es den Glukoseabbau bei allen Konzentrationen, mit Ausnahme der höchsten, beschleunigt. Das Optimum liegt bei 1.10^{-4} m Fluorid. Bromacetat und Oxalat hemmen zunächst in schwachen Gaben die Glukoseverwertung durch Herzmuskel, steigern sie bei mittleren Konzentrationen und setzen sie in den höheren Konzentrationen wieder stark herab. Die Hemmungswirkung von Bromacetat ist dabei fast vollkommen (95%), von Oxalat wesentlich schwächer (ca. 50 %).

Tabelle 10 (Glukose)

cmm O_2 in 1 Stunde

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	371	340	179	183	258	321
1.10^{-9} m	286	293	192	220	199	255
1.10^{-8} m	296	296	196	223	200	260
1.10^{-7} m	327	331	208	255	204	268
1.10^{-6} m	333	345	215	254	216	268
1.10^{-5} m	461	430	224	259	235	289
1.10^{-4} m	423	413	243	282	309	377
1.10^{-3} m	117	395	170	227	261	339
1.10^{-2} m	298	266	168	218	230	257
1.10^{-1} m	25	16	131	123	140	178
Organ:	Herz		Niere		Niere	
Versuchstier:	Rind		Hund		Rind	

Tabelle 11 (Glukose)

cmm O_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat			Fluorid			Oxalat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
0,0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	77	86	82	107	121	114	77	79	78
1.10^{-8} m	80	87	84	109	122	116	77	81	79
1.10^{-7} m	88	97	93	116	140	128	79	83	81
1.10^{-6} m	90	101	96	120	139	130	83	83	83
1.10^{-5} m	125	126	126	125	142	134	91	90	91
1.10^{-4} m	114	121	118	136	155	146	120	117	119
1.10^{-3} m	112	116	114	95	124	110	101	105	103
1.10^{-2} m	80	78	79	94	119	107	89	80	85
1.10^{-1} m	7	5	6	73	67	70	54	55	55
Organ:	Herz			Niere			Niere		
Versuchstier:	Rind			Hund			Rind		

Tabelle 12 (Glukose und Herz)

1 = cmm O_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)
2 = Dehydrierungsvermögen (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	82	126	114	235	78	129
1.10^{-8} m	84	126	116	218	79	129
1.10^{-7} m	93	123	128	218	81	129
1.10^{-6} m	96	129	130	151	83	129
1.10^{-5} m	126	126	134	135	91	129
1.10^{-4} m	118	113	146	116	119	105
1.10^{-3} m	114	102	110	116	103	105
1.10^{-2} m	79	69	107	106	85	92
1.10^{-1} m	6	29	70	92	55	71

Vergleicht man hiermit den Ausfall der Dehydrierungsreaktionen, so ergibt sich auch hier die stärkste Aktivierung bei Fluorid. Oxalat und Bromacetat beschleunigen die Dehydrierung der Glukose wesentlich schwächer. Gemeinsam ist allen drei Giften, daß in den höheren Konzentrationen die Einwirkung der Gifte auf die beiden Stoffwechselleistungen: Dehydrierung und Oxydation — ungefähr parallel läuft.

Versuchsserie V.

Für den Glukoseabbau durch Hirngewebe ist anorganisches Phosphat nicht obligat. Die Glykolyse in den beiden Organtypen erfolgt auf verschiedenen Wegen. Der Ausfall der Hirnglykolyseversuche zeigt dementsprechend ein ganz anderes Wirkungsbild wie der der Herzglykolyseversuche. (Tabellen 13—15). Höhere Konzentrationen der Gifte wirken in verschiedener Stärke auf die Glukoseoxy-

dation ein, am stärksten Bromacetat, am schwächsten Fluorid. Hervorzuheben ist, daß die Hirnglykolyse gegen höhere Konzentrationen der drei Gifte weit weniger empfindlich ist als die Herzglykolyse. Besonders deutlich tritt das bei der Fluoridwirkung in Erscheinung. Die Herzglykolyse ist dabei fast vollkommen aufgehoben, die Hirnglykolyse aber nur auf die Hälfte herabgesetzt.

Beim Glukoseabbau durch Dehydrierung im Hirngewebe nimmt das Oxalat den beiden anderen Stoffen gegenüber eine Sonderstellung ein, indem es die Methylenblauentfärbung bei der höchsten Konzentration sehr stark beschleunigt, während Bromacetat und Fluorid sich umgekehrt verhalten. Diese Sonderstellung des Oxalats für die Dehydrierung läßt sich für die Oxydation der Glukose durch Hirngewebe nicht nachweisen.

Tabelle 13 (Glukose)

cmm O_2 in 1 Stunde

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	272	377	210	232	213	204
1.10^{-9} m	213	325	180	206	207	192
1.10^{-8} m	216	335	184	223	211	192
1.10^{-7} m	241	366	192	227	254	196
1.10^{-6} m	269	376	208	249	253	196
1.10^{-5} m	296	375	236	251	255	201
1.10^{-4} m	323	385	240	285	256	207
1.10^{-3} m	287	353	217	261	200	203
1.10^{-2} m	170	207	218	247	167	156
1.10^{-1} m	139	163	164	191	157	149
Organ: Hirn						
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Rind	

Tabelle 14 (Glukose)
cmm 0_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat			Fluorid			Oxalat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
0,0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10-9 m	78	86	82	86	89	88	97	94	96
1.10-8 m	79	89	84	87	96	92	99	94	97
1.10-7 m	89	97	93	91	98	95	119	96	108
1.10-6 m	99	100	100	99	107	103	118	96	108
1.10-5 m	109	100	105	113	108	110	120	99	110
1.10-4 m	119	102	111	114	123	118	120	102	111
1.10-3 m	106	94	100	103	113	108	94	100	97
1.10-2 m	63	55	59	104	106	105	78	76	77
1.10-1 m	51	43	47	78	82	80	74	73	74
Organ: Hirn									
Versuchstier:	Kaninchen			Rind			Rind		

Tabelle 15 (Glukose: Hirn)
1 = cmm 0_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)
2 = Dehydrierungsvermögen (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	100	100	100	100	100	100
1.10-9 m	82	117	88	100	96	100
1.10-8 m	84	117	92	100	97	100
1.10-7 m	93	117	95	100	108	98
1.10-6 m	100	115	103	100	108	95
1.10-5 m	105	115	110	114	110	84
1.10-4 m	111	112	118	109	111	77
1.10-3 m	100	108	108	102	97	90
1.10-2 m	59	99	105	100	77	93
1.10-1 m	47	48	80	68	74	144

Versuchsserie VI.

Im Gegensatz zu allen bisher besprochenen Fermentreaktionen wird der Abbau von Hexosediphosphat durch die drei Verbindungen bei keiner Konzentration beschleunigt. (Siehe Tabelle 16—18). Bei schwachen Verdünnungen wirkt dabei das Bromacetat am wenigsten energisch, nicht aber bei der stärksten Konzentration von 1.10^{-1} m. Wie beim Abbau des Glykogens und der Glukose setzt die Oxydation des Hexosediphosphats bei den Triosen ein.

Die Dehydrierung von Hexosediphosphat wird durch die drei Gifte in den meisten Konzentrationen ganz erheblich beschleunigt, am stärksten durch Oxalat. Hemmungswirkungen finden sich beim Oxalat und Fluorid nur bei der höchsten Konzentration, beim Bromacetat dagegen bei den drei stärksten Konzentrationen. Dieser Beschleunigung der Dehydrierung steht also bei allen drei Stoffen die Hemmung des Sauerstoffs gegenüber.

Tabelle 16 (Hexosediphosphorsäure)

cmm O_2 in 1 Stunde

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	340	374	323	290	285	295
1.10^{-9} m	278	318	224	202	228	199
1.10^{-8} m	286	322	235	216	237	204
1.10^{-7} m	308	331	261	215	249	227
1.10^{-6} m	315	353	304	242	272	231
1.10^{-5} m	321	357	306	256	272	239
1.10^{-4} m	296	332	272	242	289	243
1.10^{-3} m	280	325	223	224	241	217
1.10^{-2} m	233	201	171	189	193	175
1.10^{-1} m	107	74	157	171	120	113

Organ: Frischer Skelettmuskel

Versuchstier: Frosch

Tabelle 17 (Hexosediphosphorsäure)
cmm 0_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat			Fluorid			Oxalat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
0,0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	82	85	84	69	70	70	80	68	74
1.10^{-8} m	85	86	86	73	75	74	83	69	76
1.10^{-7} m	91	88	90	81	74	78	87	77	82
1.10^{-6} m	93	94	94	94	83	89	95	78	86
1.10^{-5} m	95	96	96	95	88	92	95	81	88
1.10^{-4} m	87	89	88	84	84	84	98	83	91
1.10^{-3} m	82	87	85	69	77	73	85	77	81
1.10^{-2} m	68	55	62	53	65	59	68	59	64
1.10^{-1} m	31	20	26	49	59	54	42	38	40

Organ: Frischer Skelettmuskel

Versuchstier: Frosch

Tabelle 18 (Hexosediphosphorsäure)
1 = cmm 0_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)
2 = Dehydrierungsvermögen (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	84	101	70	135	74	102
1.10^{-8} m	86	103	74	143	76	102
1.10^{-7} m	90	107	78	148	82	103
1.10^{-6} m	94	136	89	144	86	103
1.10^{-5} m	96	186	92	146	88	234
1.10^{-4} m	88	125	84	141	91	186
1.10^{-3} m	85	88	73	135	81	155
1.10^{-2} m	62	72	59	113	64	135
1.10^{-1} m	26	29	54	34	40	91

Versuchsserie VII.

Von allen fermentativen Prozessen ist der Abbau der Bernsteinsäure bisher am meisten bearbeitet worden und zwar sowohl der Abbau der Bernsteinsäure durch Sauerstoff als auch durch Dehydrierung mit Methylenblau als Wasserstoffakzeptor. (Hahn und Haarmann[3]). Zu den Versuchen wurde stark mit Wasser ausgewaschene Skelettmuskulatur benutzt. Das so vorbehandelte Gewebe zeigt ohne Zusatz von Bernsteinsäure keinerlei Sauerstoffverbrauch, weil durch das Auswaschen mit Wasser die Brennstoffe aus dem Gewebe entfernt sind. Es kann durch Zusatz von Bernsteinsäure der Abbau dieser Verbindung ohne Beeinflussung durch andere Fermentreaktionen ungestört beobachtet werden. Die Versuchsergebnisse (Tabelle 19—21) zeigen einheitlich, daß das Oxalat unter den drei Stoffen eine Sonderstellung einnimmt. Während Bromacetat und Fluorid mit ansteigender Konzentration die Sauerstoffaufnahme zunehmend herabsetzen, liegt für das Oxalat das Maximum der Hemmung bei der stärksten Verdünnung. Mit ansteigender Konzentration wird dann die Hemmung immer geringer und geht über einen Interferenzpunkt, bei dem keine Einwirkung feststellbar ist, in eine starke Steigerung der Sauerstoffaufnahme über. In den höchsten von uns verwandten Konzentrationen setzen alle drei Stoffe die Bernsteinsäureoxydation herab, Bromacetat und Fluorid heben sie fast vollkommen auf, Oxalat verzögert sie dagegen nur um etwa $^1/_3$.

Diese Sonderstellung des Oxalats zeigt sich auch bei der Dehydrierung der Bernsteinsäure. Oxalat ist hier ganz ohne Einfluß. Fluorid und Bromacetat, ganz ausgesprochen Fluorid, beschleunigen in schwachen und mittleren Konzentrationen die Methylenblaureduktion und hemmen sie in größeren Gaben. Aus den Versuchen ergibt sich eine sehr starke Empfindlichkeit der Bernsteinsäureoxydation und eine weit geringere Empfindlichkeit der Bernsteinsäuredehydrierung durch hohe Gaben der drei untersuchten Stoffe.

---

[3]) Hahn und Haarmann: Biochem. Z. 87, 107, 1918; 89, 159, 1929.

Tabelle 19 (Bernsteinsäure)

cmm O_2 in 1 Stunde

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	341	317	246	290	154	222
1.10^{-9} m	320	260	266	286	119	123
1.10^{-8} m	315	254	245	273	127	145
1.10^{-7} m	112	246	242	247	135	208
1.10^{-6} m	308	246	236	245	150	212
1.10^{-5} m	303	237	224	240	168	215
1.10^{-4} m	295	235	221	238	164	217
1.10^{-3} m	281	227	200	237	183	220
1.10^{-2} m	261	208	196	222	273	247
1.10^{-1} m	56	50	26	33	117	117

Organ: Ausgewaschener Skelettmuskel

Versuchstier: Kaninchen Hund Kaninchen

Tabelle 20 (Bernsteinsäure)

cmm O_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat			Fluorid			Oxalat		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
0,0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	94	82	88	108	99	104	77	60	69
1.10^{-8} m	93	80	87	100	94	97	82	65	74
1.10^{-7} m	91	78	85	99	85	92	88	94	91
1.10^{-6} m	91	78	85	96	84	90	98	96	97
1.10^{-5} m	89	75	82	91	83	87	109	97	103
1.10^{-4} m	87	74	81	90	82	86	107	98	103
1.10^{-3} m	85	72	79	81	82	82	119	99	109
1.10^{-2} m	77	66	72	80	76	78	178	111	145
1.10^{-1} m	17	16	17	11	11	11	76	53	65

Organ: Ausgewaschener Skelettmuskel

Versuchstier: Kaninchen Hund Kaninchen

Tabelle 21 (Bernsteinsäure)

1 = cmm O_2 in 1 Stunde (Kontrollversuch = 100)
2 = Dehydrierungsvermögen (Kontrollversuch = 100)

Konzentration	Bromacetat		Fluorid		Oxalat	
	1	2	1	2	1	2
0,0	100	100	100	100	100	100
1.10^{-9} m	88	98	104	185	69	100
1.10^{-8} m	87	100	97	185	74	100
1.10^{-7} m	85	109	92	185	91	100
1.10^{-6} m	85	111	90	179	97	100
1.10^{-5} m	82	119	87	174	103	100
1.10^{-4} m	81	116	86	165	103	100
1.10^{-3} m	79	113	82	129	109	100
1.10^{-2} m	72	96	78	81	145	100
1.10^{-1} m	17	57	11	72	65	100

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von Bromacetat, Fluorid und Oxalat auf eine Reihe von Oxydationsvorgängen am überlebenden Gewebe geprüft. Gleichzeitig wurde das Oxydationsvermögen mit dem Dehydrierungsvermögen des Gewebes verglichen. Die Werte für das Dehydrierungsvermögen sind der Methylenblauarbeit von Baehrens nach entsprechender Umrechnung entnommen. Der besseren Uebersicht halber sind die Gesamtergebnisse der Versuche in der Uebersichtstabelle zusammengefaßt. Das wesentlichste Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist der Nachweis, daß die Oxydation und die Dehydrierung einer Reihe von Zwischenprodukten des Kohlenhydratstoffwechsels von den drei untersuchten Salzen z. T. in ganz verschiedener Richtung beeinflußt werden. Dies ist also ein neuer Beweis dafür, daß die Dehydrierungsvorgänge selbständige Zelleistungen sind, die gerade durch ihre Empfindlichkeit gegen bestimmte Gifte sich grundsätzlich von den Oxydationen unterscheiden lassen. Es ist also unrichtig, die Dehydrierungsintensität als Maß für die Oxydationen anzusehen, wie es bisher meist geschehen ist. Bei den stärksten Konzentrationen werden beide Stoffwechselleistungen, Dehydrierung und die Oxydationen, durch Bromacetat stark gehemmt. Beim Fluorid und Oxalat sind die Hemmungswirkungen weniger stark. Bemerkenswert ist, daß der Abbau des Glykogens und der Glukose im Herzmuskel durch Dehydrierung ungeschädigt verläuft, ferner die Dehydrierung der Bernsteinsäure und Hexosediphosphorsäure durch Oxalat. Der Glukoseabbau durch Hirngewebe wird sogar bei der Dehydrierung stark beschleunigt,

die Oxydation dagegen gehemmt. In mittleren und schwachen Konzentrationen tritt in den meisten Fällen eine Umkehr im Wirkungsbild auf. Die Oxydationen und die Dehydrierungen werden je nach der Konzentration gesteigert. Auf den Zusammenhang der Hemmungs- und Förderungswirkungen der drei untersuchten Säuren auf die Milchsäurebildung, die besonders von Haarmann und Stratmann[4]) untersucht wurde, mit der Beeinflussung der Dehydrierungen und des Sauerstoffverbrauches wird an anderen Stellen eingegangen werden.

[4]) Haarmann und Stratmann: unveröffentlichte Versuche.

Uebersichtstabelle

Fermentreaktionen	Stoffwechsel-leistungen	Bromacetat			Fluorid			Oxalat		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III
1. Gewebsdonatoren	a) Dehydrierung	x	x x	— — -	x	x x x	— —	./·	x x	—
	b) Oxydation	—	./·	— — —	— —	./·	— —	—	./·	— —
2. Milchsäure	a) Dehydrierung	x	./·	— — -	./·	x x	—	./·	x x	—
	b) Oxydation	—	x x	— — —	./·	x x	—	—	x	— — —
3. Glykogen	a) Dehydrierung	x	./·	— —	./·	./·	./·	./·	x	— —
	b) Oxydation	./·	x	— — —	./·	x	— —	./·	x	— —
4. Glukose: Herz	a) Dehydrierung	x	./·	— — —	x x x	x	./·	x	./·	—
	b) Oxydation	—	x	— — —	x	x x	—	—	x	— —
5. Glukose: Hirn	a) Dehydrierung	x	./·	— —	./·	x	—	./·	—	x x
	b) Oxydation	—	./·	— —	./·	x	— —	./·	x	—
6. Hexosediphosphors.	a) Dehydrierung	./·	x x x	— — —	x x	x x	— — —	./·	x x x	./·
	b) Oxydation	—	./·	— — —	—	—	— —	—	—	— — —
7. Bernsteinsäure	a) Dehydrierung	./·	x	— —	x x x	x x	—	./·	./·	./·
	b) Oxydation	—	—	— — —	./·	—	— — —	—	x x	— —

Zeichenerklärung:

I = schwache Konzentration II = mittlere Konzentration III = starke Konzentration

./· = ohne Einwirkung: ± 10%
x = leichte Steigerung: 11 bis 30%
x x = starke Steigerung: 31 bis 60%
x x x = sehr starke Steigerung: > 60%

— = leichte Hemmung: 11 bis 30%
— — = starke Hemmung: 31 bis 60%
— — — = sehr starke Hemmung: > 60%

Für die Ueberlassung des Themas wie für manche wertvollen Anregungen spreche ich Herrn Professor Dr. Freund und Herrn Privatdozenten Dr. Haarmann meinen besten Dank aus.

Lebenslauf.

Als Sohn des Lehrers Peter Roth wurde ich, Alfons Roth, zu Bruchhausen-Hochdahl (Rheinprovinz) am 17. April 1908 geboren. Nach vierjährigem Besuch von Volks- und Vorschule kam ich auf das Gymnasium zu Elberfeld und wählte die der Anstalt angegliederte realgymnasiale Abteilung. Am 1. März 1929 erhielt ich das Reifezeugnis und begann im gleichen Sommerhalbjahr mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Westf. Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf. Nach drei Halbjahren legte ich zu Münster die zahnärztliche Vorprüfung mit dem Prädikat „gut“ ab. Auch mein erstes klinisches Semester verbrachte ich in Münster, um dann im folgenden Halbjahr die Universität Tübingen zu besuchen. Im dritten Semester kehrte ich nach Münster zurück und war im vierten an der Zahnklinik zu Münster als Famulus tätig. Am 1. Dezember 1932 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß in Münster das zahnärztliche Staatsexamen mit der Note „sehr gut“.